

전신성 홍반성 루푸스

한림대학교 의과대학 소아과학교실

김 광 남

Systemic lupus erythematosus

Kwang-Nam Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an episodic, multi-system, autoimmune disease characterized by widespread inflammation of blood vessels and connective tissues and by the presence of antinuclear antibodies (ANAs), especially antibodies to native (double-stranded) DNA (dsDNA). Its clinical manifestations are extremely variable, and its natural history is unpredictable. Untreated, SLE is often progressive and has a significant fatality rate. The most widely used criteria for the classification of SLE are those of the American College of Rheumatology (ACR), which were revised in 1982 and modified in 1997. The presence of four criteria have been diagnosed as a SLE. Rashes are common at onset and during active disease. The oral mucosa is the site of ulceration with SLE. Arthralgia and arthritis affect most children and these symptoms are short in duration and can be migratory. Lupus nephritis may be more frequent and of greater severity in children than in adults. The initial manifestation of nephritis is microscopic hematuria, followed by proteinuria. The most common neuropsychiatric symptoms are depression, psychosis (hallucination and paranoia) and headache. CNS disease is a major cause of morbidity and mortality. Pericarditis is the most common cardiac manifestation. Libman-Sacks endocarditis is less common in children. The most frequently described pleuropulmonary manifestations are pleural effusions, pleuritis, pneumonitis and pulmonary hemorrhage. During the active phase ESR, CRP, gamma globulin, ferritin and anti-dsDNA are elevated. Antibodies to dsDNA occur in children with active nephritis. Antibodies to the extractable nuclear antigens (Sm, Ro/SS-A, La/SS-B) are strongly associated with SLE. Specific treatment should be individualized and based on the severity of the disease. Sepsis has replaced renal failure as the most common cause of death. (**Korean J Pediatr 2007;50:1180-1187**)

Key Words : Systemic lupus erythematosus, SLE, ANA, dsDNA, ACR criteria, Lupus nephritis, CNS lupus, Sepsis

서 론

루푸스(lupus)라는 단어는 라틴어의 '늑대'라는 뜻으로, 반복적인 붉으스레한 안면 궤양의 피부염을 기술하는데 13세기에서 19세기까지 의학계에서 사용해 왔다¹⁾. 1895년 Osler는 이 질환이 악화와 완화가 특징인 전신성 혈관염이라는 것을 인식하였다²⁾. 또한 심장 침범에 대해서는 1924년 Libman과 Sacks이 기술하였다³⁾. 오늘날 SLE의 임상적 양상의 윤곽은 1935년 Baehr, Klemperer 및 Schifrin 등이 처음으로 정의하였다⁴⁾. 1948년에는 Hargraves,

Richmond 그리고 Morton 등이 LE 세포의 연구로 더 많은 SLE에 대해 인지하기 시작하였다⁵⁾.

전신성 홍반성 루푸스(SLE)란 항핵항체(ANA) 및 항dsDNA 항체가 존재하는 만성 자가면역질환으로 혈관과 결합조직의 광범위한 염증반응을 특징으로한다. 임상 양상은 매우 다양하며 이환율 및 사망률 또한 예측하기 어렵다. SLE의 진단은 관절염, 홍막염, 피부염 등과 같은 간헐적인 병력이 발병 몇 개월 혹은 몇 년 전부터 있으며, 여러 장기를 침범하여 각종 증상이 발생하고, 검사 소견에 다양한 자가 항체가 나타난다⁶⁾.

전신성 홍반 루푸스의 분류 기준

SLE의 임상증상은 여러 증상과 징후가 모여 하나의 질환으로 분류되는 질환이다. 이러한 다양한 소견중 가장 흔히 관찰되는 소

접수 : 2007년 10월 20일, 승인 : 2007년 11월 25일
 책임저자 : 김광남, 한림대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Kwang-Nam Kim, M.D.
 Tel : 02)2639-5201 Fax : 02)2636-1008
 E-mail : rhumatol@hanmail.net

견들을 모아 진단과 치료를 위한 기준이 제시되었다. 현재 가장 흔히 사용되는 진단 기준은 미국류마티스학회(ACR)에서 1982년⁷⁾ 개정되고, 1997년⁸⁾ 수정된 분류 기준을 따른다(Table 1).

역 학

1. 발생률과 유병률

미국내 조사에 의하면 성인 루푸스의 발병률은 1년에 인구 10만 명당 2.0-7.6명, 그리고 유병률은 인구 10만명당 12-50명으로 추산한다. 그러나 소아에 대한 자료는 거의 없다. 캐나다 어린이의 발병률은 10만명당 0.36명이었다⁹⁾. 미국내 어린이에 대한 유병률의 정확한 자료는 없지만, 대략 5,000명-10,000명 정도로 추론한다.

2. 성 별

성인 루푸스의 경우 남녀의 비가 1:5-1:10 정도로 월등히 여성의 유병률이 높으나, 소아 환자와 노인 루푸스 환자에서의 남녀비는 이보다 훨씬 낮을거라 추산되고 있다.

3. 인 종

성인 루푸스는 인종에 따른 발생률과 유병률의 차이를 보이는 질환으로 백인에 비하여 African-American과 Afro-Caribbean에서 6배 높은 것으로 보고되고 있다. 또한 동양인에서 루푸스 발생이 백인에 비하여 3배 증가하는 것으로 보고 있다¹⁰⁾. 그러나 국내 역학 조사는 없는 실정이다.

유전학 배경

SLE는 임상양상이 매우 다양하여 감수성 유전인자를 찾는다는 어려움이 따른다. 우선 HLA 유전자 중에서 class II DR2와 DR3가 감수성 유전자로 약 1.5-4배의 위험률을 보인다. Fc receptors의 경우 FcRIIA와 FcRIIIA가 많은 연구에서 루푸스 및 루푸스 신염의 발생에 영향을 주는 감수성 유전인자로 보고 있다. 즉 면역글로불린 G의 Fc부분과 결합하여 면역복합체의 탐식작용 및 면역 기능을 매개해주는 것이 주역할인 FcR의 유전적 다형성은 결합력이 약화된 단백질로 변화된 경우 루푸스의 발생 및 루푸스 신염과 같은 임상양상에 영향을 주는 것으로 생각된다¹¹⁾. 이 외에도 보체중에서 C4, C2, C1q와 같은 초기 단계에 작동되는 보체의 결핍이 루푸스에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다¹²⁾.

원인 및 병인

1. 면역 조절의 장애

SLE는 면역조절의 이상과 관련된 질환으로 자기관용(self-tolerance)의 상실로 환자는 자가항원에 대한 관용을 잃어버리고 자가면역반응이 발생하게 된다. 그로인해 세포독성 T 림프구와 억제 T 림프구 숫자의 감소, T 림프구 활동성의 악화, help T 림프구의 증가, B 림프구의 활동성 증가 및 B 림프구에 대한 면역관용의 이상으로 인한 B 림프구 수명 증가 등 다양한 면역반응의

Table 1. Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus

ACR 1982 Criteria	ACR 1997 Criteria
Malar (butterfly) rash	Malar (butterfly) rash
Discoid-lupus rash	Discoid-lupus rash
Photosensitivity	Photosensitivity
Oral or nasal mucocutaneous ulcerations	Oral or nasal mucocutaneous ulcerations
Nonerosive arthritis	Nonerosive arthritis
Nephritis	Nephritis
Proteinuria>0.5 g/day	Proteinuria>0.5 g/day
Cellular casts	Cellular casts
Encephalopathy	Encephalopathy
Seizures	Seizures
Psychosis	Psychosis
Pleuritis or pericarditis	Pleuritis or pericarditis
Cytopenia	Cytopenia
Positive immunoserology	Positive immunoserology
Antibodies to dsDNA	Antibodies to dsDNA
Antibodies to Sm nuclear antigen	Antibodies to Sm nuclear antigen
Positive LE-cell preparation	Positive finding of antiphospholipid antibodies based on :
Biologic false-positive test for syphilis	1. IgG or IgM anticardiolipin antibodies, or
	2. Lupus anticoagulant, or
	3. False positive serologic test for syphilis for at least 6 mo, confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
Positive antinuclear antibody test	Positive antinuclear antibody test

이상을 초래한다. 또한 세포자멸사(apoptosis) 도중에 세포내의 항원들은 세포 표면으로 이동하여 대식작용을 통해 자가항원에 대한 면역반응을 자극하게 된다¹³⁾.

2. 호르몬

SLE의 에스트로젠 호르몬의 증가는 안드로젠 호르몬의 상대적 결핍으로 인한것이지, 혹은 성호르몬과의 관련성이 낮다고는 하나 여성의 초경과 폐경기 사이에 빈발하는 점은 시사하는 바가 크다. 실제로 SLE 환자는 난포 자극 호르몬(FSH), 황체화 호르몬(LH) 및 프로락틴(prolactin) 등이 증가해 있다¹⁴⁾. 결론적으로 여성은 SLE의 발생을 용인하는 것으로 생각된다.

3. 환경적 요인

자외선 특히 UVB에 노출되면 피부의 각질세포(keratinocyte)가 세포자멸사를 일으키면서 Ro/SS-A와 같은 snRNPs(small nuclear ribonucleoproteins)를 많이 표현하게하면서 ICAM-1, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α 등이 많이 분비된다¹⁵⁾. 그러나 UVA에 의해서는 ICAM-1(intercellular adhesion molecular)이 억제되는 효과가 있어 UV A1을 이용한 치료법도 있다.

다양한 감염증 특히 바이러스 감염증은 면역계를 자극한다. SLE에서 EBV, CMV, HSV1, parvovirus에 대한 높은 항체가가 관찰 되는데, 이는 바이러스 감염이 B 림프구를 활성화시키는 것이지, 특정 바이러스가 SLE를 유발한다는 자료는 없다¹⁶⁾.

약품 특히 항경련제, sulfonamides, 항부정맥제 같은 약을 사용 하였을때 SLE 임상증상이 보인다(Table 2). 그러나 투약을 중지 하면 증상 및 검사소견은 사라진다.

임상증상

임상증상은 매우 다양하며 열, 피로감, 체중 감소, 식욕부진, 관절통, 발진이 나타나고 그 증상은 간헐적이기도하고 지속적이기도 하다(Table 3).

1. 피부 점막 증상

피부증상은 가장 흔히 침범되는 장기중의 하나로 SLE의 분류 기준 11중 뺨의 발진, 원판성 발진, 광과민성, 구강궤양 등 4가지가 피부증상으로 진단 기준을 만족시킬수 있다. 뺨의 나비모양 발진은 코 상부를 포함한 대칭성 발진으로 약간의 부종이 있다¹⁷⁾. 원판상 발진은 두피와 사지에 경계가 분명한 홍반으로 비대칭성 분포를 하며 흑인 어린이에 더 호발한다. 호전과 악화를 거듭하면서 위축반흔, 색소 탈색/침착을 남기며 치유되나, 두피에 병변이 있으면 반흔성 탈모를 보인다. 광과민 발진은 나비모양의 발진 없이도 피부의 어느 부위에나 발생할 수 있다. 따라서 광과민 반응과 나비모양의 발진은 서로 독립적으로 하나의 기준으로 분류된다. 구강병변은 구개 및 비점막에 주로 통증없이 함몰 부위가 발생할 수 있다.

2. 근 골격계 증상

관절통이나 관절염은 대개 손,발의 작은 관절, 손목, 팔꿈치, 어깨, 무릎 그리고 발목 등에 일과성으로 잠시 지속되다 관절 여기저기로 이동한다. 류마티스 관절염과 달리 골 미란이 드물며, 관절 변형도 드물다. 그러나 뼈의 허혈 괴사가 흔한데 이는 혈관 장애 및 스테로이드 치료 우유증으로 생긴다¹⁸⁾. 무혈성 골괴사는 고관절에 국한되어 관절통을 호소한다.

3. 신장 증상

루푸스 신염의 진단 기준은 24시간 요단백량이 500 mg을 초과

Table 2. Drugs Implicated in Lupus-Like Syndromes

Definitely Associated	Possibly Associated
α -Methyldopa	Captopril
Chlorpromazine	Carbamazepine
Ethosuximide	L-Canavanine
Hydralazine	Metoprolol
Isoniazid	Penicillamine
Minocycline	Penicillin
Phenytoin	Propylthiouracil
Procainamide	Quinidine
Trimethadione	Sulfonamides
	Zafirlukast

Table 3. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus

Constitutional	Fever, malaise, weight loss
Cutaneous	Butterfly rash, discoid lupus, periungual erythema, photosensitivity, alopecia mucosal ulcerations
Musculoskeletal	Polyarthralgia and arthritis, tenosynovitis, myopathy, aseptic necrosis
Vascular	Raynaud's phenomenon, livedo reticularis, thrombosis, erythromelalgia, lupus profundus
Cardiac	Pericarditis and effusion, myocarditis Libman-Sacks endocarditis
Pulmonary	pleuritis, basilar pneumonitis, atelectasis, hemorrhage
Gastrointestinal	Peritonitis, esophageal dysfunction, colitis
Liver, spleen, nodes	Hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy
Neurologic	Organic brain syndrome, seizures, psychosis, chorea, cerebrovascular accident, polyneuritis and peripheral neuropathy, cranial nerve palsies, pseudotumor cerebri
Ocular	Exudates, papilledema, retinopathy
Renal	Glomerulonephritis, nephrotic syndrome, uremia, hypertension

Table 4. World Health Organization Classification of Lupus Nephritis

Class	Type of Glomerulonephritis	Description
I	Normal	No detectable diseases
II A	Minimal change	Normal LM; mesangial immunoglobulin and complement by IFM; mesangial deposits by EM
II B	Mesangial glomerulitis	class II A features plus mesangial hypercellularity (>3 cells per mesangial area or increased mesangial matrix); minimal tubular or interstitial diseases
III	Focal and segmental proliferation	Focal areas of intracapillary and extracapillary cellular proliferation, necrosis, karyorrhexis, and leukocyte infiltration in <50% of the glomeruli; subendothelial or mesangial deposits in IFM or EM; focal tubular and interstitial disease
IV	Diffuse proliferative glomerulonephritis	class III changes involving more glomerular surface area and >50% of the glomeruli; IFM and EM show abundant subendothelial deposits; marked interstitial involvement, membranoproliferative has prominent mesangial cell proliferation and capillary wall thickening
V	Membranous glomerulonephritis	No mesangial, endothelial, or epithelial cellular proliferation; diffusely and uniformly thickened capillary wall; IFM and EM show mesangial and subepithelial deposits; minimal interstitial involvement
VI	Glomerular sclerosis	segment or extensive sclerosis of glomeruli; fibrous crescents are common

하거나, 요검사에서 3+ 이상의 단백뇨나 세포성 원주의 확인으로 명시하고 있다. 신염은 성인보다 어린이에 더 빈번하다는 보고도 있다¹⁹⁾. 고혈압은 신질환 활성도와 기능 장애를 반영하기 때문에 정기적인 혈압 측정이 꼭 필요하다. 세계 보건 기구(WHO)는 루푸스 신염을 변화에 따라 분류하고 있다(Table 4). 메산지움 증식과 확장을 포함한 메산지움 변화(WHO 2형)가 가장 흔한 변화이다. 증식성 변화는 초점성(WHO 3형) 혹은 미만성 사구체 신염(WHO 4형) 등이 있다. 이런 3형과 4형의 루푸스 신염의 경우 신질환의 임상 양상을 보이면서 신 기능이 저하되어 있고, 미만형 증식성 루푸스 신염은 신기능 소실과 환자의 생존에 있어서 모두 나쁜 예후 인자이다. 신생검에서 만성 병소의 존재는 모두 나쁜 예후를 나타낸다.

4. 뇌신경 증상

신경계 증상 진단 기준으로 발작과 정신병이 포함되며, 중추 신경계와 말초 신경계의 신경학적 증상과 자율 신경계 증상, 정신과적 증상 등이 나타날 수 있다. 신경 정신증상으로 우울증, 집중력과 기억력의 어려움 그리고 정신병(환각 및 편집증) 등이 있다²⁰⁾. 이러한 신경 정신증상의 기전은 밝혀지지 않았지만, 혈관염증에 의한 혈관의 폐쇄 및 혈전증 등이 원인으로 제시되고 있다. 루푸스 두통이란 마약성 진통제에 반응하지 않는 지속적이고 심한 두통으로 성가신 불평증 하나이다. 급속히 진행되는 횡단성 척수염(transverse myelitis)은 상행성 또는 하반신 마비를 나타내는 응급 증상이다. 때로는 급성 탈 수초 다발 신경병증(Guillain-Barre syndrome)이 관찰되기도 한다.

5. 심장 침범

SLE의 심장 침범은 심낭염, 심근염, 심내막염, 관상동맥 질환 등의 형태로 심낭염이 가장 흔한 형태이다. 심근염은 율혈성 심부전증으로 나타나며 심장비대, 부정맥 그리고 열이 동반되지 않은 빈맥 등의 증상이 있다. 승모판을 잘 침범하는 전형적 Libman-Sacks 심내막염은 성인에 비해 소아에서는 비교적 드물다. 성인

루푸스에서 관상동맥 경화증의 위험인자로 초 저밀도 지질 단백질(very-low-density lipoprotein), 고콜레스테롤 및 트리글리세리드 혈증, 고혈압 등이 알려져 있다²¹⁾. 반면 항말라리아 제제는 혈장 콜레스테롤, 저밀도 지질 단백질의 농도를 감소시킬 수 있다.

6. 폐 침범

SLE의 폐 침범 형태는 흉막염, 폐장염, 폐 출혈, 폐 색전증 및 폐동맥 고혈압 등으로 나타난다²²⁾. 급성 폐장염은 발열, 호흡 곤란, 기침 등으로 활동성 루푸스의 징후이고, 만성 폐장염은 만성 간질성 폐질환으로 가래 없는 기침, 폐 기저부의 나음 등이 특징적이다. 폐 혈관염으로 인한 폐출혈은 매우 심각한 징후이나 드물다. 또한 횡격막의 기능 저하로 수축 폐 증후군을 보이며, 이 증후군은 스테로이드 치료에 반응한다. 이 밖에 *Pneumocystis carinii*에 의한 기회감염도 보고되고 있다.

7. 위장관 증상

SLE에 있어서 위장관 질환은 흔한건 아니나, 약물 복용으로 인한 부반응으로 복통은 드물지만은 않다. 췌장의 혈관염으로 인한 췌장염은 루푸스의 치명적인 합병증 중 하나이며, 이때 스테로이드가 치료제이다. 그러나 또한 스테로이드제제가 췌장염을 유발할 수 있다²³⁾.

8. 간 증상

간비대증은 소아 루푸스 환자의 2/3에서 나타나나, 통상 심하지는 않다. 소위 lupoid hepatitis라고 하는 Budd-Chiari 증후군은 항인지질 항체 증후군과 동반되어 나타날 수 있다²⁴⁾. 자가 면역성 간염은 간염 바이러스 음성이면서 만성 활동성 간염인 경우 고려한다.

9. 안과 증상

망막의 혈관염으로 인한 국소적 허혈로 면화반(cotton-wool spots)이 나타난다²⁵⁾. 면화반은 전신증상 없는 루푸스에서 SLE를

진단하는데 대단히 유용한 암시가 된다. 그러나 면화반이 SLE의 특징 병변은 아니며, 망막의 뒷부분을 주로 침범하여 시신경에 손상을 주기도 한다. 또한 항말라리아 제제에 의한 망막 독성이 나타날 수 있다.

10. 혈관염

SLE의 혈관염은 작은 혈관을 침범한다. 갑자기 발생하는 lupus crisis는 전신성 급성 혈관염으로 치명적이다²⁶⁾. 반면 서서히 반복되는 Raynaud 현상의 초기 증상은 한랭 환경에 노출된 손끝이 창백하게 변하며, 말단부 허혈은 허혈성 통증이 동반된다. 반복된 손가락 허혈은 궤양 및 궤사로 이어진다.

11. 악성 종양

림프종의 발생 위험성은 4배 이상으로 높다. 이는 SLE 질병 자체의 위험인자 인지 혹은 cyclophosphamide와 같은 약제로 인한 것인지는 불확실하다²⁷⁾.

검사 소견

SLE의 급성기에는 질병의 활성도와 관계되어 ESR, hypergammaglobulinemia, a2-globulin 등이 증가하게 된다. CRP는 장막염이나 관절염이 동반된 경우 증가한다. 활동성 루푸스에서 혈청 ferritin은 항dsDNA 항체와 함께 증가하는 반면, 보체가는 감소한다. von Willebrand 인자가 증가되어 있다는 보고도 있다²⁸⁾.

1. 혈액 증상

1) 빈혈

약 반수에서 빈혈이 동반된다. 혈청 철은 감소하며 TIBC는 정상 혹은 약간 감소한다. 또한 적혈구에 대한 보체결합 항체에 의하여 자가 면역 용혈성 빈혈이 발생한다.

2) 백혈구 및 혈소판

SLE의 급성기에 백혈구 감소증 특히 림프구 감소증(<1,500/mm³)이 흔하다. 혈소판 감소증은 중등도(50,000-100,000/mm³)이며 증상이 없는 경우가 흔하다. 다행히 혈소판의 질적 장애가 있는 경우는 드물어 생명을 위협하는 출혈은 드물다.

2. 자가 항체 검사

자가 항체 검사로 anti-Ro 항체, anti-La 항체, 항 DNA 항체와 항 인지질 항체는 진단 초기에 의심되는 모든 환자에서 검사를 실시한다. 항 인지질 항체 유무를 알기 위해서는 항 cardiolipin IgG, 루푸스 항 응고인자, aPTT 검사, VDRL 검사를 실시한다.

4. 항핵항체 검사

SLE의 진단에 가장 중요한 검사는 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 검사이다. ANA가 양성인 전신성 자가 면역질환은 SLE, 전신성 경화증, 혼합 결합조직 질환, 다발성 근염/피부근염,

류마티스 관절염, 류마티스 혈관염, 쇼그렌 증후군, 억제 유발성 루푸스, 소수성 청소년 관절염 등이다.

1) antibodies to DNA

이중나선 DNA(dsDNA)에 대한 IgG 항체의 역가가 높은 것은 SLE에 대해 특이적이며, 시간에 따라 변화하는데 양이 증가하는 것이 SLE의 악화, 특히 신경증상이나 혈관염의 악화를 미리 알려 줄 수 있다. 그러나 이런 관련성에 대해 아직 논란의 여지가 있다. 그러나 보체 값의 감소와 함께 동반될 경우 활동성 신장 질환이 발생할 수 있는 단서가 된다²⁹⁾.

2) antibodies to Extractable Nuclear Antigens

핵항원 추출물에 대한 항체들(Sm, Ro/SS-A, La/SS-B)은 SLE, 신생아 루푸스, 그리고 쇼그렌 증후군 등과 강한 연관이 있다. 또한 높은 anti-RNP의 역가는 SLE와 혼합 결합조직 질환(MCTD)과의 관련이 있다.

(1) anti-Ro/SS-A

Anti-Ro는 신생아 루푸스, 아급성 피부 루푸스, C2 및 C4 결핍증, 간질성 폐질환, 피부 광과민성 그리고 쇼그렌 증후군에 대단히 강하게 관련되어 있다³⁰⁾. 또한 이 항체는 활동성 신 질환과 연관이 있다. 신생아 루푸스 증후군인 경우 심차단은 지속되어 심박조율기가 필요하기도 하다.

(2) anti-La/SS-B

Anti-La는 쇼그렌 증후군이나 신생아 루푸스와 관련이 있다³¹⁾. Anti-La를 가진 환자들은 대부분 Anti-Ro를 가지고 있으나, 그 반대는 성립되지 않는다.

(3) anti-Smith

항Sm 항체는 항dsDNA 항체와 함께 SLE의 혈청학적 표지이다. Smith 항원은 5개의 작은 uridine-rich RNA(U1, U2, U4, U5 그리고 U6)들로 구성되어 있다. 이 항체가 anti-U1 RNP 항체와 함께 출현하면 중추신경계 질환과 관련이 있다. 특히 항Sm 항체는 백인에 비해 African American에 더 빈번히 관찰 되어진다³²⁾.

(4) anti-U1 RNP

U1 RNA(anti-RNP) 항체는 SLE에서는 낮은 역가로 관찰되나, 혼합 결합조직 질환에서는 높은 역가를 나타낸다³³⁾. 그리고 ANA 검사에서 specked 양식을 보이는 특성도 지녔다.

3) antihistone Antibodies

약제 유발 루푸스에서 특징적으로 나타난다. 약물 사용을 중단하면 회복을 보이지만, 자가 항체는 6개월에서 1년정도 양성 반응을 보일 수 있다. Fritzler와 Tan 등이 처음으로 약물 유발 루푸스를 탐지해 냈다³⁴⁾. 항dsDNA 항체 없이 항histone 항체 양성이라면 약물 유발 루푸스일 가능성을 강하게 시사한다.

4. 보체 검사

혈청 CH50, C3, C4 역가가 병의 활동기에 감소하며, 활동성을 아는 지표로 사용할 수 있다³⁵⁾. CH50은 활동성 신장염의 90%에서 감소되어 있다. C3 농도는 C4 혹은 CH50에 비해 덜 떨어져있

다. SLE에서 C4 농도의 감소는 활동성 신장염의 지표로 삼을 수 있다.

치 료

아직까지 SLE를 완치시킬 수 있는 방법은 없다. 그러나 치료의 목적은 급작스런 악화를 완화하고, 질병의 활성도를 적절히 억제하여 장기 손상을 예방하는데 그 목적이 있다. 약물치료는 질병의 정도와 침범된 기관에 따라 치료 방침이 결정되는데, 병의 활성도를 나타내는 혈청 표지자를 지표로 삼아 환자의 임상적 호전을 유도하고, 정상화하는데 목적을 둔다(Table 5).

1. 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)

진통효과 뿐만 아니라 항염효과가 있기 때문에 근육통, 관절통, 관절염 등의 근골격계 증상을 치료하기 위해 쓰인다. 저용량의 aspirin은 항 인지질 항체 증후군에서 사용될 수 있다. Ibuprofen은 SLE에서 무균성 뇌수막염이나 다른 과민반응과 관련될 수 있다³⁶⁾.

2. 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)

항말라리아 제제는 코르티코스테로이드 치료의 보조제로 사용된다. 또한 하이드록시클로로퀸은 혈장 지질을 전환하여 콜레스테롤의 농도를 감소시킬 수 있다. 그러나 SLE에 의한 신장 기능의 손상은 망막독성의 위험성을 더해준다.

Table 5. Approach to Management of Systemic Lupus Erythematosus

General	
	Conseling, education, team approach
	Adequate rest, appropriate nutrition
	Use of sunscreen
	Immunizations, especially antipneumococcal vaccine
	Prompt management of infection
Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs	
	For musculoskeletal signs and symptoms
Anticoagulation	
	If anticardiolipin antibodies are present in significant titers:
	Low-Dose aspirin unless thrombosis has occurred
	Heparin, followed by wafarin if thrombosis has occurred
Hydroxychloroquine	
	For cutaneous disease and as an adjunct to glucocorticoids for systemic disease
Glucocorticoids	
	Oral prednisone 1-2 mg/kg/day
	IV methylprednisolone initially, and at monthly intervals for maintenance therapy in severe disease
Immunosuppressives	
	Azathioprine 1-2 mg/kg/day(PO)
	Cyclophosphamide 1-2mg/kg/day (PO), or 500-1,000 mg/m ² /mo (IV) in severe disease

3. 글루코코르티코이드(glucocorticoids)

생명을 위협하고 장기 손상이 예측되는 모든 SLE의 증상 치료에 대해서는 전신적 글루코코르티코이드의 투여가 주된 치료이다³⁸⁾. 초기에 고용량 글루코코르티코이드를 사용한 후 글루코코르티코이드의 용량은 임상적 증상이 나빠지지 않는 범위에서 빨리 줄여나가며 유지 치료를 하게 된다(Table 6).

4. 면역억제제(immunosuppressive)

성인 SLE 환자를 대상으로 한 연구에서 prednisone 단독 치료보다 면역억제제와 함께 사용했을 때 효과가 더욱 뛰어났다³⁹⁾. 다음 azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporine, mycophenolate mofetil 중에서 선택할 수 있다.

1) 아자티오프린(azathioprine)

그 안전성 때문에 소아 SLE의 2차 치료 약제로 오래 동안 사용된 약물이다⁴⁰⁾. 스테로이드의 적정 용량으로 조절되지 않는 SLE 환자에서 azathioprine을 병행하면 스테로이드의 용량을 줄일 수 있다.

2) 싸이클로포스파마이드(cyclophosphamide)

중증 루푸스 신염이나 중추신경계 질환의 치료에 중요한 약물이다⁴¹⁾. 그러나 심각한 독성 때문에 약물로 인한 장단점을 잘 알고 있는 경험이 풍부한 의사에 의해 사용되어야 한다. 정주 cyclophosphamide와 경구 prednisone을 함께 사용하면 신 기능을 보존할 수 있다. 가장 흔한 부작용으로 오심, 구토, 탈모 등이 있다. 심각한 부작용으로는 비가역적인 난소와 고환의 기능 부전과 출혈성 방광염 그리고 악성종양의 위험이 있다.

3) 메토트렉세이트(methotrexate)

비록 성인 루푸스에서는 광범위하게 사용되나, 소아 루푸스에서의 사용 경험은 아직 제한적이다. 그러나 저항이 생긴 관절염이나 피부 질환을 조절하는 역할을 할 것이라고 생각한다. 중추신경계 루푸스 치료로 intrathecal dexamethasone 및 methotrexate

Table 6. Glucocorticoid Therapy for Children with Systemic Lupus Erythematosus

Initiation of Therapy (first 4-6 wk)	
Oral prednisone	15-60 mg/day (0.5-2 mg/kg/day) in at least two divided doses (depending on severity and type of organ involvement)
IV methylprednisolone	Indicated for severe disease (active lupus nephritis, hematologic crises, CNS disease)-30 mg/kg/day on 1 to 5 consecutive days
Tapering the Prednisone Dose	
If the dose is 20-60mg/day	Decrease by 2.5-5.0 mg/wk
If the dose is 10-20mg/day	Decrease by 1-2.5 mg every 2-4 wk
If the dose is <10mg/day	Decrease by 0.5-1 mg every 2-4 wk

를 동시에 투여하는 방법도 제안되고 있다⁴²⁾. 무반응 루푸스 신염 치료로 정주 cyclophosphamide 및 methotrexate를 혼합해 효과적인 치료 결과도 있다⁴³⁾.

4) 사이클로스포린(cyclosporine)

신독성은 있지만 골수억제의 부작용이 없기 때문에 스테로이드에 반응하지 않는 혈구감소증이나 세포독성 물질에 의해 발생한 골수 기능부진 환자에서 사용해 볼 수 있다. 연구에 의하면 cyclosporine은 스테로이드 용량을 줄이는 중요한 효과가 있다고 시사하고 있다. 그러나 이 약의 신독성으로 루푸스 신염의 효과를 판정하는 데는 어려움이 있다⁴⁴⁾.

5) 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate Mofetil)

림프구 특이 억제제로 심한 루푸스를 보이는 환자에서 효과적인 세포독성 약물로 알려져 있다. 소아 루푸스에 대한 경험이 아주 제한적이다. 성인 루푸스에서 제 3형, 4형 혹은 5형 신염 환자에서 mycophenolate mofetil(MMF) 치료군이 월등히 좋은 결과를 초래하였으나, 소아에서는 현재로는 일화(anecdotal)일 뿐이다⁴⁵⁾.

5. Biological Modulation

성인에서 무반응 SLE에 IVIG를 아주 제한적으로 사용해 왔다. 한 소규모 연구에 의하면 질병의 활성도를 일시적으로 호전 시켜 주고, 항dsDNA 항체 역가를 감소시킬수 있었다. 또한 출혈을 일으키는 후천성 factor VIII inhibitor를 치료하는데 성공적이라고 보고 하였다⁴⁶⁾. 그러나 소아 루푸스의 치료에 대한 IVIG의 보고는 매우 부족하다.

경과 및 예후

소아 루푸스의 장기별 이환율은 다음 표와 같다(Table 7). 그밖에 기능적 무비증으로 *Streptococcus pneumoniae*, *P. Carinii* pneumonitis 등이 발생한다. SLE의 진단후 24개월 이내의 경과를 예측하기 어렵다. 미만성 증식성 사구체 신염 또는 지속적인 중추신경계 질환을 가진 경우 예후가 불량하고, 메산지움성 신증 혹은 초점 증식성 사구체 신염을 가진 경우에는 예후가 양호하다. 질병의 경과중 감염, 신염, 중추신경 질환, 만성 스테로이드 치료

Table 7. Morbidity in Childhood Lupus

Renal	Hypertension, dialysis, transplantation
Central nervous system	Organic brain syndrome, seizures, psychosis, neurocognitive dysfunction
Cardiovascular	Atherosclerosis, myocardial infarction, cardiomyopathy, valvular disease
Immune	Recurrent infection, functional asplenia, malignancy
Musculoskeletal	Osteopenia, compression fractures, osteonecrosis
Ocular	Cataracts, glaucoma
Endocrine	Diabetes, obesity, growth failure, infertility, fetal wastage

후유증에 의한 폐출혈, 심근 경색증 등으로 사망하게 된다. 가장 흔한 사망원인은 패혈증으로 인한 신부전으로 인한 renal failure이다⁴⁷⁾.

결론

전신 홍반 루푸스는 원인 불명의 류마티스 질환으로, 자가 항원에 대한 자가 항체를 형성하여 신장, 중추 신경계, 심장, 폐, 위장관 및 간 등의 표적 기관에 염증을 일으켜 손상을 준다. 경과를 예견할 수 없는데, 다양한 경과를 취하여 몇 년씩 끌거나 갑자기 사망하기도 한다. 임상 증상 및 예후도 다양하나, 조기 진단하여 조기 치료하는 것이 예후 개선에 중요하다.

References

- 1) Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1-14.
- 2) Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am J Med* 1895;110:629-46.
- 3) Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Arch Intern Med* 1924;33:701-37.
- 4) Baehr G, Kemperer P, Schifrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation usually associated with lupus erythematosus and endocrinitis. *Trans Assoc Am Phys* 1935; 50:139.
- 5) Hargraves MM, Richmond H, Morton R. Presentation of two bone marrow elements: the Tart cell and the L.E. cell. *Mayo Clin Proc* 1948;23:25-8.
- 6) Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. Textbook of Pediatrics Rheumatology. IN: Petty RE, Laxer RM, editors. Systemic Lupus Erythematosus. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Ins, 2005:342-91.
- 7) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 8) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 9) Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: result from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol* 1996;23:1981-7.
- 10) Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995;38:551-8.
- 11) Klippel JH. Rheumatology. 3rd ed. London: Mosby Co, 2004:1292.
- 12) Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004;22:431-56.

- 13) Clinic Rheumatology editors. *Clinic Rheumatology IN: Systemic lupus erythematosus*. 1st ed. Seoul: Korea Medicine Co, 2006:353-406.
- 14) Athreya BH, Rafferty JH, Sehgal GS, Lahita RG. Adenohypophyseal and sex hormones in pediatric rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1993;20:725-30.
- 15) Miranda-Carus ME, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-30.
- 16) Incaprerla M, Rindi L, Bazzichi A, Garzelli C. Potential role of the Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:289-94.
- 17) Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol* 1998;15:342-6.
- 18) Smith FE, Sweet DE, Brunner CM, Davis JS. Avascular necrosis in SLE: an apparent predilection for young patients. *Ann Rheum Dis* 1976;35:227-32.
- 19) Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994;8:230-49.
- 20) Silber TJ, Chatoor I, White PH. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Clin Pediatr* 1984;23:331-5.
- 21) Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31:859-63.
- 22) De Jongste JC, Neijens HJ, Duiverman EJ. Respiratory tract disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 1986;61:478-83.
- 23) Kokk A, Horneff G, Wilgenbus KK. Acute lethal necrotizing pancreatitis in childhood systemic lupus erythematosus. Possible toxicity of immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:399-403.
- 24) Gibson T, Myers AR. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1981;8:752-9.
- 25) Au A, O'Day J. Review of severe vaso-occlusive retinopathy in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: association, visual outcomes, complications and treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:87-100.
- 26) Ansari A, Larson PH, Bates HD. Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Angiology* 1986;37:423-32.
- 27) Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1050-5.
- 28) Bowyer SL, Ragsdale CG, Sullivan DB. Factor VIII related antigen and childhood rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1989;16:1093-97.
- 29) Lehman TJ, Hanson V, Singsen BH. The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. *J Pediatr* 1980;96:657-61.
- 30) Reichlin M. Antibodies to ribonuclear proteins in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:29-43.
- 31) Taylor PV, Scott JS, Gerlis LM. Maternal autoantibodies against fetal cardiac antigens in congenital complete heart block. *N Engl J Med* 1986;315:667-72.
- 32) Beaufilet M, Kouki F, Mignon F. Clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1983;74:201-5.
- 33) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM. Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen. *Am J Med* 1972;52:148-59.
- 34) Fritzler MJ, Tan EM. Antibodies to histone in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1978;62:560-7.
- 35) Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32.
- 36) Mandell BF, Raps ED. Severe systemic hypersensitivity reaction of ibuprofen occurring after prolonged therapy. *Am J Med* 1987;82:817-20.
- 37) Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-6.
- 38) Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 2002;10:140-7.
- 39) Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984;311:1528-33.
- 40) Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:152-3.
- 41) Takada K, Illei GG, Boumpas DT. Cyclophosphamide for the treatments of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:154-61.
- 42) Valesini G, Priori R, Francia A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semi Immunopathol* 1994;16:313-21.
- 43) Lehman TJ, Edelheit BS, Onel KB. Combined intravenous methotrexate and cyclophosphamide for refractory childhood lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:321-23.
- 44) Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY. Clinical efficacy of cyclosporin A(Neoral) in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *Br J Rheumatol* 1998;37:217-21.
- 45) Ginzler EM, Aranow C, Buyon J. A multicenter study of mycophenolate mofetil(MMF) vs intravenous cyclophosphamide(IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis: preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48:s647.
- 46) Lafferty TE, Smith JB, Schuster SJ, DeHortius RJ. Treatment of acquired factor VIII inhibitor using intravenous immunoglobulin in two patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:775-8.
- 47) Wang LC, Yang YH, Lu MY. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric SLE in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:203-8.